

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tardyferon 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 247,25 mg posušenega železovega(II) sulfata (kar ustreza 80 mg Fe<sup>2+</sup>).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete s podaljšanim sproščanjem.

Okrogle, oranžnoroza tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Pomanjkanje železa.

Zdravilo Tardyferon 80 mg se uporablja pri otrocih, starejših od 10 let, in odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za odrasle in otroke, starejše od 10 let.

Peroralna uporaba.

##### Odmerjanje:

- pri odraslih in otrocih, starejših od 10 let: 1 tableta na dan
- ob izraziti anemiji zaradi pomanjkanja železa pri odraslih in otrocih, starejših od 10 let, se lahko odmerek poveča na 2 tableti na dan (zjutraj in zvečer)

##### Način uporabe:

Tablet se ne sme sesati, žvečiti ali zadrževati v ustih, treba jih je pogoltniti cele z vodo.

Tablete je treba vzeti pred obrokom ali med njim (razen pri posebnih živilih, ki so omenjena v poglavju 4.5), odvisno od občutljivosti prebavil.

V primeru, da je bil eden ali več odmerkov izpuščenih, je treba zdravljenje nadaljevati s predpisanim odmerjanjem.

##### Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje je treba nadaljevati do normalizacije ravni hematoloških parametrov. Zdravljenje se lahko nadaljuje toliko časa, kolikor je potrebno za odpravo pomanjkanja železa. Obdobje zdravljenja se razlikuje glede na resnost pomanjkanja železa. Na splošno je potrebno približno 3 do 6 mesecev zdravljenja ali dlje, če osnovna bolezen vztraja.

Preverjanje učinkovitosti je uporabno šele po 3 mesecih zdravljenja: to mora vključevati izboljšanje anemije (hemoglobin, povprečni volumen eritrocita - MCV) in obnovo zaloga železa (serumski feritin, topni transferinski receptor in nasičenost transferina).

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- hemosideroza
- hemokromatoza
- hemolitična anemija
- bolniki, ki prejemajo pogoste transfuzije krvi
- sočasno parenteralno zdravljenje z železom
- prisotnost črevesnih divertiklov ali kakršne koli obstrukcije črevesa

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Opozorila:

Veliki odmerki (od 10- do 20-krat večji od običajnega odmerjanja) pripravkov železa lahko povzročijo zastrupitev, zlasti pri otrocih. Posebna previdnost je potrebna pri jemanju drugih prehranskih dopolnil in/ali železovih soli.

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravila Tardyferon bolnikom s hemolitično anemijo, hemoglobinopatijo, mielodisplazijo in druge bolezni, ki vplivajo na zaloge železa ali absorbcijo železa).

Zdravljenje z železom je treba, kolikor je mogoče, kombinirati z zdravljenjem vzroka. Pomanjkanje železa, povezano z vnetnimi sindromi, se ne odziva na zdravljenje z železom.

Bolniki, zlasti starejši bolniki in bolniki s težavami pri požiranju, so lahko v nevarnosti tudi za nastanek ezofagealnih lezij. V primeru, da tableta zaide v dihalne poti, obstaja nevarnost bronhialnega granuloma in ali nekroze, ki lahko povzroči bronhostenozo (glejte poglavje 4.8),

Po literarnih podatkih se lahko pri starejših bolnikih s kronično ledvično boleznijo, diabetesom in/ali hipertenzijo, za katera jemljejo več zdravil ob sočasnem dodajanju železa za zdravljenje anemije, pojavi gastrointestinalna melanoza (glejte poglavje 4.8).

#### Previdnostni ukrepi :

Zaradi tveganja za nastanek razjed v ustih in obarvanost zob se tablet ne sme sesati, žvečiti ali zadrževati v ustih, ampak jih je treba pogoltniti cele z vodo.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

#### **Odsvetovane kombinacije:**

+ **Železo (soli)** (z injiciranjem)

Lipotimija ali celo šok, ki nastaneta zaradi hitrega sproščanja železa iz njegove kompleksne oblike in saturacije transferina.

+ **Kloramfenikol**

Kloramfenikol bi lahko upočasnil odziv na zdravljenje z železom.

#### **Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:**

+ **Bisfosfonati**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije bisfosfonatov z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Ciklini** (peroralno): Tetraciklini in tetraciklinski derivati

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije tetraciklinov/tetraciklinskih derivatov in železa z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Fluorokinoloni:**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije fluorokinolonov z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Antacidi:** zdravila, ki vsebujejo kalcij, aluminij in magnezij (magnezijev trisilikat)

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije železovih soli.

Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Penicilamin**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije penicilamina z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo. Povečano tveganje za toksičnost D-penicilamina, ko se zdravljenje z železovim sulfatom prekine. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Ščitnični hormoni/tiroksin**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije tiroksina z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo, kar vodi do hipotiroksinemije. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)**

Če je predpisano sočasno jemanje železa in nesteroidnih protivnetnih zdravil, je treba ta zdravila jemati s hrano, da se zmanjša gastrointestinalno draženje in tveganje za pojav krvavitev, povezano z jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil.

+ **Holestiramin**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije železovih soli. Železo je treba jemati od 1 do 2 uri pred ali od 4 do 6 ur po jemanju holestiramina.

+ **Kalcij, cink**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije železovih soli z dajanjem kalcija in cinka. Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije cinka z dajanjem železovih soli. Če se sočasno jemljeta obe zdravili, je treba časovno ločiti jemanje obeh zdravil za najmanj 2 uri.

+ **Metildopa, levodopa, karbidopa**

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije derivatov dopa z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo. Če se uporabljata obe zdravili, ju je treba jemati z zamikom najmanj 2 ur.

+ **Druge oblike interakcij**

Fitinska kislina (polnozrnate žitarice), polifenoli (čaj, kava, rdeče vino), kalcij (mleko, mlečni izdelki) in nekateri proteini (jajca) bistveno zmanjšajo absorpcijo železa.

Med jemanjem železovih soli in teh živil naj mineta vsaj 2 uri.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Posebnih študij pri nosečnicah ni. Vendar pa je zdravilo dobro poznano, saj je na voljo velika količina literaturnih podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti), ki ne kažejo malformacijske ali fetoneonatalne toksičnosti.

Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Tardyferon se zaradi tega lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

### Dojenje

Železove soli se izločajo v materino mleko, vendar pri terapevtskih odmerkih ni pričakovati učinkov na novorojenca/dojenčka.

Zdravilo Tardyferon se lahko uporablja med dojenjem.

### Plodnost

Študije na živalih ne kažejo učinkov na plodnost pri moških in ženskah.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tardyferon nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

V naslednji tabeli so predstavljeni neželeni učinki, za katere ni mogoče izključiti vzročne povezave z zdravilom in so bili zabeleženi v sedmih kliničnih raziskavah **v obdobju po prihodu zdravila na trg**, ki so obsegale skupno 1051 bolnikov, od katerih jih je 649 jemalo zdravilo Tardyferon.

Neželeni učinki so predstavljeni v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih in navedeni spodaj kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

ORGANSKI SISTEM (klasifikacija MedDRA)	POGOSTI ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	OBČASNI ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	NEZNANA (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija, urtikarija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		laringealni edem	* nekroza pljuč, * pljučni granulom, * bronhialna stenoza
Bolezni prebavil	zaprtje, driska, napihnjenost, bolečine v trebuhu, spremenjena barva blata, navzea	neobičajno blato, dispepsija, bruhanje, gastritis	** obarvanost zob, ** razjede v ustih, * ezofagealne lezije  gastrointestinalna melanoza
Bolezni kože in podkožja		pruritus, eritematozni izpuščaj	

\* Bolniki, zlasti starejši bolniki in bolniki s težavami pri požiranju, so lahko v nevarnosti tudi za nastanek ezofagealnih lezij, bronhialnega granuloma in/ali nekroze, ki lahko povzročijo bronhialno stenozo, če tableta zaide v dihalne poti (glejte poglavje 4.4).

\*\* Obarvanost zob in razjede v ustih zaradi nepravilnega jemanja zdravila, kadar se tablete žvečijo, sesajo ali zadržujejo v ustih.

#### Druge posebne skupine:

Pri starejših bolnikih s kronično ledvično boleznijo, diabetesom in/ali hipertenzijo, za katera jemljejo več zdravil ob sočasnem dodajanju železa za zdravljenje anemije, so v literaturi z neznano pogostnostjo poročali o primerih gastrointestinalne melanoze (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri otrocih in odraslih se tveganje za zastrupitev z železom začne pri odmerku 20 mg elementarnega železa na kg telesne mase, vendar je večje pri 60 mg elementarnega železa na kg telesne mase.

#### Simptomi zastrupitve

Klasična zastrupitev z železom se pojavi v petih kliničnih fazah: gastrointestinalna faza (vključno z znaki gastrointestinalnega draženja ali gastrointestinalne nekroze, ki ju spremljajo v večini primerov bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska), faza mirovanja, šok in faza metabolične acidoze, ki ji sledi jetrna in ledvična odpoved, hepatotoksična faza in faza črevesne obstrukcije.

Diagnoza akutne zastrupitve z železom temelji na kliničnih simptomih, povišani koncentraciji železa v serumu (približno 2 do 9 ur po izpostavljenosti) in rentgenskem pregledu trebuha (če so bile zaužite tablete železa).

#### Zdravljenje akutne zastrupitve z železom

##### *Simptomatsko zdravljenje:*

Skrbno spremljanje bolnika, vzdrževanje dihanja in krvnega obtoka (ravnovesje tekočin in elektrolitov). Po potrebi ukrepi proti šoku.

##### *Dekontaminacija prebavil:*

Za potrditev prisotnosti železovih tablet v prebavilih (želodec ali tanko črevo) se lahko izvede radiografija trebuha.

Pri uporabi velike količine železovih tablet (če je bolnik zaužil več kot 20 mg/kg železa ali če so prisotni simptomi) in le, če ga je bolnik zaužil manj kot 1 uro prej, je mogoče del zaužitega železa odstraniti z dekontaminacijo prebavil, ki jo je treba opraviti v bolnišnici:

- Izzivanje bruhanja, če je bolnik pri zavesti in sodeluje (npr. z milnico ali mlačno slano vodo).
- Odvajalo z makrogolom ali izpiranje celotnega črevesja (WBI – whole bowel irrigation) je prav tako mogoče (npr. raztopino polietilenglikola za izpiranje je mogoče dati s hitrostjo 15–40 ml/kg/uro 4–8 ur). Indicirano je, ko raven železa v serumu kljub učinkovitemu bruhanju še naprej narašča.

Za iskanje dodatnih železovih tablet ali drobcov železovih tablet je treba izvesti radiografijo trebuha po izpiranju.

*Pozor:* dekontaminacija prebavil je možna, vendar je ne smemo uporabljati rutinsko pri obvladovanju zastrupitev z železom.

*Terapija s kelacijo železa:*

Pri veliki zastrupitvi je referenčno zdravljenje zastrupitve z železom intravenski deferoksamin. Za podrobnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila deferoksamin. Pri zastrupitvi z železom je dimerkaprol kontraindiciran.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, oznaka ATC: B03AA07  
Zdravila z železom

Železo je esencialno mineralno hranilo, ki ima ključno fiziološko vlogo in je potrebno za številne funkcije, kot so prenos kisika, proizvodnja ATP, sinteza DNK in prenos elektronov.

#### Mehanizem delovanja

Železo je osrednji atom hema. Je sestavni del hemoglobina in nujno potreben za eritropoezo.

#### Farmakodinamični učinki

Železo se razlikuje od drugih mineralov, ker se ravnovesje železa v človeškem telesu uravnava z absorpcijo le zato, ker ni fiziološkega mehanizma za izločanje. Prezem železovega sulfata ( $\text{FeSO}_4$ ) olajša železov divalentni transporter (DMT1) v proksimalnem delu tankega črevesa (dvanajstnik in proksimalni jejunum).

Sposobnost absorpcije pri bolnikih z anemijo je lahko večkrat večja kot pri zdravih osebah, pri čemer se absorpcijska površina znatno distalno razširi. Proces absorpcije je občutljiv za različne dejavnike, hrano in drugo, kar lahko ovira ta proces, ter povzroči nezadostno absorpcijo in posledično pomanjkanje železa.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinična preskušanja so pokazala, da je bil hematološki odziv (sprememba Hb) in obnova zaloga železa (normalizacija feritina) pri peroralni uporabi železovega sulfata zadovoljiva. Posebna sestava zdravila Tardyferon (železov sulfat) mu omogoča prilagajanje spreminjajočim se pogojem absorpcije v telesu pri anemiji.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### **Absorpcija**

Absorpcija železa je aktivni proces, ki se večinoma pojavlja v dvanajstniku in zgornjem segmentu jejunuma. Kombinacija železovega sulfata in pomožnih snovi omogoča postopno in stalno sproščanje železa. Absorpcija se poveča, ko se zaloge železa izčrpajo, in zmanjša, ko so zaloge železa zadostne.

Po peroralnem odmerku železovega sulfata je najvišja koncentracija železa v serumu dosežena v približno 2 urah.

Vendar pa je pri zdravlilu Tardyferon najvišja koncentracija železa v plazmi v večini primerov dosežena 7 ur po peroralni uporabi dveh tablet s podaljšanim sproščanjem (kar ustreza 160 mg  $\text{Fe}^{2+}$ ).

Absorpcija je sorazmerna količini odmerka železovega sulfata; razpolovna doba je približno 6 ur. Običajno se absorbira od 10 % do 35 % peroralnega odmerka, toda pri pomanjkanju železa, ko so vrednosti hemoglobina nizke in so rezervoarji železa prazni, se ta številka dvigne na 80 % do 95 %.

Sočasni vnos določenih živil ali sočasna uporaba specifičnih zdravil lahko moti absorpcijo (glejte poglavje 4.5).

### **Porazdelitev**

Zaloge železa v telesu se nahajajo predvsem v kostnem mozgu (eritroblasti), eritrocitih, jetrih in vranici. Železo se po krvnem obtoku prenaša s transferinom, predvsem v kostni mozeg, kjer se vgradi v hemoglobin; preostanek se skladišči v obliki feritina, hemosiderina ali mioglobina, manjše količine pa se pojavijo v encimih, ki vsebujejo hem, ali v plazmi, vezan na transferin. Železo prehaja skozi placentno pregrado, majhne količine pa najdemo v materinem mleku. (glejte poglavje 4.6).

### **Biotransformacija**

Železo je kovinski ion, ki ga jetra ne presnavljajo.

### **Izločanje**

Za izločanje železa ni aktivnega mehanizma.

Presežek železa se ne absorbira v črevesju, v glavnem se izloči z blatom. Običajno se železo izloča z luščenjem epitelijskih celic, z urinom in znojem. Druge situacije, kot so menstruacija, nosečnost, dojenje in bolezenski pojavi nasploh, lahko povzročijo dodatno izgubo železa.

Največji del železa, ki se sprosti po razgradnji hemoglobina, telo ponovno uporabi za sintezo hemoglobina.

Povprečno izločanje železa pri zdravih osebah je ocenjeno na 0,8–1 mg/dan.

Glavne poti izločanja so prebavila (odstranjevanje enterocitov, razgradnja hema zaradi ekstravazacije rdečih krvnih celic), urogenitalni trakt in koža.

Presežek zaužitega železa se večinoma izloči z blatom.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete**

maltodekstrin, mikrokristalna celuloza, trietil citrat, smuček, kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B) (EUDRAGIT RS 30D), kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta A) (EUDRAGIT RL 30D), glicerol dibehenat.

### **Obloga tablete**

titanov dioksid (E171), Sepifilm LP010\*, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), trietilcitrat

\* sestava Sepifilma LP010: hipromeloza, mikrokristalna celuloza, stearinska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pakiranja z 2 × 10, 3 × 10 in 6 × 10 toplotno zavarjenimi pretisnimi omoti iz PVC/PVDC/aluminija

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pierre Fabre Medicament  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/22/02898/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. 3. 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 1. 2022